

REACH

Stellungnahme der Beratungskommission der Gesellschaft für Toxikologie in der DGPT zu REACH: Wie kann die neue Chemikaliengesetzgebung den wissenschaftlichen Fortschritt fördern?

Stellungnahme der Beratungskommission der Gesellschaft für Toxikologie vom 22.10.2005 Die Mitglieder der GT Beratungskommission: J.G. Hengstler, H. Foth, R. Kahl, P.-J. Kramer, W. Lilienblum, T. Schulz, H. Schweinfurth

Zusammenfassung

Die geplante Chemikalienverordnung der Europäischen Union, REACH, erfordert die Bewertung von etwa 30 000 Substanzen innerhalb der nächsten 12-15 Jahre und ist daher mit erheblichem Aufwand und Kosten verbunden. Gleichzeitig wird ein erheblicher gesellschaftlicher Nutzen in den folgenden Bereichen erwartet: (i) Verbesserung des Schutzes von Mensch und Umwelt: Besonders für Stoffe, die im Rahmen der verschiedenen Programme zur Bewertung von Altstoffen nicht erfaßt wurden, fehlen zum Teil systematische toxikologische Untersuchungen. Daher können Risiken für Beschäftigte und Verbraucher nicht ausgeschlossen werden. REACH soll diese Lücken schließen und darüber hinaus eine bessere Erfassung der Exposition von Verbrauchern und somit eine bessere Risikobewertung ermöglichen. (ii) Wissenschaftlicher Fortschritt und Verbesserung toxikologischer Teststrategien: REACH fordert die Erhebung großer Datenmengen mittels etablierter Toxizitätstests. Diese Daten können zur Optimierung und Validierung innovativer, schnellerer und eventuell aussagekräftigerer Techniken der Toxizitätsprüfung (z.B. Gene Array, Proteomics, computergestützte Vorhersagesysteme) herangezogen werden. Voraussetzungen für die erfolgreiche Nutzung der im REACH-Verfahren gewonnenen Erkenntnisse sind: (i) Qualität, Transparenz und Verfügbarkeit der erhobenen Daten, (ii) eine sorgfältige Validierung innovativer Techniken vor dem routinemäßigen Einsatz an Stelle der etablierten Techniken. Die Autoren halten ein wissenschaftliches Begleitprogramm zu REACH für dringend erforderlich, in dem innovative Techniken optimiert, validiert und bessere Bewertungsstrategien in Hinblick auf eine genauere Risikobewertung entwickelt werden.

Einleitung

Durch die neue Chemikalienverordnung der Europäischen Union, (Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals, REACH) wird den Herstellern, und Weiterverarbeitern von Chemikalien die Verantwortung für die Sicherheit ihrer Produkte zugewiesen (1). Die Umsetzung von REACH wird mit einem erheblichen Aufwand und Kosten verbunden sein. Im Falle einer sinnvollen Implementierung soll REACH dann aber zu einer deutlichen Verbesserung des Schutzes von Mensch und Umwelt und zu wichtigen wissenschaftlichen Fortschritten führen. REACH soll die toxikologischen Wissenslücken schließen und außerdem eine bessere Erfassung der Exposition von Verbrauchern und somit eine bessere Risikobewertung ermöglichen.

Vorteile durch die Implementierung von REACH

1. Verbesserung des Schutzes von Mensch und Umwelt

Durch das Chemikaliengesetz in Deutschland von 1982 und die EU-Altstoffverordnung von 1993 besteht bereits jetzt die Pflicht, Daten über existierende Chemikalien zu erheben und zu bewerten. Allerdings sind bei der Auswertung dieser Daten und der Funktionsfähigkeit der Umsetzungsverfahren Informationsdefizite erkannt worden (1). Dies betrifft besonders Stoffe, die im Rahmen der verschiedenen Altstoffprogramme nicht erfaßt wurden. Somit ist es möglich, daß sich in der momentanen Situation unter den Altstoffen für Mensch und Umwelt gefährliche Substanzen befinden, deren toxisches Potential mangels systematischer Untersuchungen noch nicht erkannt oder korrekt bewertet wurde. Durch einheitliche Kriterien für Alt- und Neusubstanzen soll REACH diese Lücken schließen. Darüber hinaus sieht das REACH-Konzept vor, daß im Falle gefährlicher Substanzen (konkret: krebserzeugende, mutagene, reproduktionstoxische, persistierende und bioakkumulative Substanzen) nach weniger toxischen Alternativen gesucht wird. Ein weiter wichtiger Vorteil durch REACH besteht in der Erfassung von Stoffflüssen. Dies wird eine bessere Erfassung der Exposition von Verbrauchern und somit eine bessere Risikobewertung ermöglichen.

2. Wissenschaftlicher Fortschritt und Verbesserung toxikologischer Teststrategien

Viele der im Rahmen des REACH-Konzepts geforderten Techniken zur Untersuchung von Chemikalien auf Toxizität sind zeitaufwendig und teuer. Da in dem vergleichsweise kurzen Zeitraum von 12 bis 15 Jahren mehrere tausend Stoffe untersucht werden müssen, wird erwartet, daß dies zunächst die vorhandenen Prüfkapazitäten überfordert. Aus dieser Situation entsteht die Notwendigkeit, aber auch die historische Chance, schnellere und aussagekräftigere Toxizitätstests zu entwickeln. Parallel zu den etablierten Toxizitätsprüfungen sollten deshalb mit den konventionell getesteten Substanzen in einem wissenschaftlichen Begleitprogramm zu REACH Untersuchungen mit innovativen Techniken durchgeführt werden. Auf diese Weise könnten die Ergebnisse der konventionellen Toxizitätstests zur Validierung der neu entwickelten innovativen Testmethoden herangezogen werden. Neben der zu erwartenden Einsparung von Versuchstieren sollte der vorteilhafte Einfluß der Entwicklung solcher innovativer Techniken auf die Wettbewerbsfähigkeit der chemischen Industrie nicht unterschätzt werden. Es ist nicht unerheblich, ob bis zur Vermarktung einer neuen Substanz das Ergebnis einer zwei Jahre dauernden konventionellen Karzinogenitätsstudie abgewartet werden muß oder ob gleichwertige Ergebnisse mit innovativen Tests bereits nach wenigen Wochen verfügbar sind. Beispiele für aussichtsreiche innovative Techniken sind:

- Computergestützte Vorhersagemodelle, die auf der Korrelation zwischen der chemischen Struktur eines Moleküls und dessen biologischen Effekten beruhen (quantitative Struktur-Aktivitätsbeziehungen bzw. „Expertensysteme“ wie DEREK). Mit den heute verfügbaren kommerziellen Systemen werden beispielsweise bereits akzeptable Vorhersagen für den Bereich Mutagenität erzielt (2). Endpunkte wie akute Toxizität, chronische Toxizität, Karzinogenität, Reproduktionstoxizität oder Organtoxizität sind einer Modellierung zur Zeit nur bedingt oder gar nicht zugänglich. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß auf der Basis der durch REACH zu erwartenden Verbesserung der Datenlage, d.h. der größeren Zahl verfügbarer valider, konventioneller Studien zu einer großen Zahl von Verbindungen aus sehr

unterschiedlichen chemischen Klassen, eine Weiterentwicklung der computergestützten Vorhersagesysteme möglich sein wird.

- Für eine sehr begrenzte Zahl von Endpunkten (wie Hautreizung, Augenreizung, Phototoxizität, Mutagenität) stehen akzeptierte in vitro-Ersatzmethoden zum Tierversuch zur Verfügung. Weitere in vitro-Tests befinden sich in Entwicklung. Bei ihrer Validierung können die unter REACH mit standardisierten Verfahren und unter GLP-Bedingungen erhobenen Daten von großem Wert sein.
- Auch Techniken zur Untersuchung von RNA- und Proteinexpressionsspektren werden derzeit als hoffnungsvolle Ansätze betrachtet, mit denen sich neue Testverfahren entwickeln lassen. Sie erlauben in einem einzigen Untersuchungsgang die Erfassung der durch eine Prüfsubstanz verursachten Änderungen der Expression im Hinblick auf eine Vielzahl von Genen bzw. Proteinen. Bisherige Untersuchungen weisen darauf hin, daß aus den durch Substanzen verursachten Änderungen im Expressionsmuster von Genen nach Kurzzeitbehandlung Rückschlüsse auf das krebserzeugende Potential und andere toxikologische Endpunkte abgeleitet werden können. Weiterhin helfen Informationen zur Beeinflussung der RNA- und Proteinexpression bei der Identifikation der Wirkmechanismen von Prüfsubstanzen. Allerdings wurden diese Techniken noch nicht ausreichend erprobt und validiert, um sie bereits für bewertungsrelevante Studien einsetzen zu können. Ebenso wichtig wie die Optimierung und Validierung von innovativen Techniken ist die Frage nach der Weiterentwicklung von Bewertungsstrategien. Die Entwicklung integrierter Teststrategien, d.h. die Kombinationen von in vitro Tests mit anderen Prognoseinstrumenten in Hinblick auf eine belastbare Risikoabschätzung, stellt eine relativ junge toxikologische Spezialdisziplin dar, welche durch REACH erheblich voran gebracht werden kann.

3. Die Bedeutung des Datenmanagements REACH wird zur Generierung einer enormen Menge toxikologischer Daten führen.

Um diese für Behörden, Industrie und Wissenschaft sowohl zur Abschätzung von Risiken als auch für die oben beschriebene Weiterentwicklung von Prüfverfahren bereitzustellen und der Gefahr riesiger „Datenfriedhöfe“ vorzubeugen, ist ein gutes Datenmanagement unbedingt erforderlich. Dies kann nur durch professionelle Datenbanken und geeignete Suchmaschinen erreicht werden. Es muß dem Toxikologen beispielsweise möglich sein, eine bestimmte chemische Struktur oder Teilstruktur in eine Suchmaschine einzugeben, um daraufhin alle verfügbaren Mutagenitätsdaten (oder weitere spezifisch abfragbare Daten) zu erhalten. Auch für die Weiterentwicklung der Gene Array Technologie für Toxizitätsprüfungen ist das Anlegen geeigneter zentraler Datenbanken von grundlegender Bedeutung. So kann überprüft werden, ob bestimmte histologisch nachweisbare Organschäden mit übereinstimmenden Mustern der Veränderung von Genexpressionen einhergehen und diese Technologie zur Vorhersage von Organschäden nach Langzeit-Behandlung eingesetzt werden kann. Es muß jedoch ebenso möglich sein, für Gene oder Gruppen von Genen sämtliche untersuchten Substanzen zu erfragen, welche eine Änderung der Expression dieser Gene verursacht haben. Es ist schließlich zu erwarten, daß die Verfügbarkeit solcher Datenbanken die weitere Entwicklung von computerbasierten Systemen zur Vorhersage von Toxizität enorm beschleunigen würde.

Voraussetzungen für eine erfolgreiche Implementierung von REACH

1. Gute Validierung innovativer Techniken vor dem routinemäßigen Einsatz

REACH wird zu einem vorübergehenden Anstieg an Tierversuchen führen. Dies wird wahrscheinlich zu verstärkten Aktivitäten von Tierversuchsgegnern Anlaß geben, die das Ziel verfolgen, neue in vitro-, in silico- und Kurzzeittechniken an Stelle der etablierten Tierversuche einzusetzen. Falls jedoch ein solcher Ersatz vor dem erfolgreichen Abschluß der Validierung dieser Techniken erfolgt, würde dies in zweifacher Hinsicht den Erfolg von REACH unterlaufen. Zu einen wäre der angestrebte bessere Schutz der Verbraucher nicht gewährleistet. Darüber hinaus würde die Chance vertan, aussagekräftige, innovative und gut validierte toxikologische Tests zu entwickeln.

2. Transparenz und Qualität der erhobenen Daten

Für den wissenschaftlichen Fortschritt wie auch für die Optimierung und Validierung innovativer Techniken ist es von entscheidender Bedeutung, daß die im Rahmen von REACH erhobenen toxikologischen Daten verfügbar und transparent sind. Bei der großen Menge der Daten kann dies nur durch die oben erwähnten Datenbanken mit geeigneten Suchfunktionen erfolgen. Wichtig ist weiterhin, daß die Qualität der erhobenen Daten nachvollziehbar ist. Hierzu ist es erforderlich, daß zum Beispiel auch Angaben über die eingesetzten Methoden abfragbar sind.

3. Wissenschaftliches Begleitprogramm zu REACH

REACH bietet eine in dieser Form bisher einmalige Chance zu wissenschaftlichem Fortschritt und der Verbesserung der Substanzbewertung in Hinblick auf den Schutz von Mensch und Umwelt. Doch allein durch die Erhebung der vorgeschriebenen Daten wird dieser Fortschritt nicht möglich sein. Hierfür ist vielmehr ein wissenschaftliches Begleitprogramm zu REACH erforderlich. Im Rahmen dieses Programms könnte die Optimierung und Validierung innovativer Tests sowie die Verbesserung der Bewertungsstrategien erfolgen. Auch die Einrichtung eines geeigneten Datenmanagements bedeutet einen erheblichen Aufwand, der nur im Rahmen eines wissenschaftlichen Begleitprogramms zu REACH geleistet werden kann. Durch die Etablierung eines solchen Forschungsprogramms könnten die hohen Kosten für REACH als eine Investition für die Entwicklung besserer und schnellerer Toxizitätstests aufgefaßt werden und damit mittel- bzw. langfristig zur Verbesserung der Wettbewerbsfähigkeit der EU führen.

Fazit

- REACH wird die Verbesserung des Schutzes von Mensch und Umwelt vor toxischen Substanzen ermöglichen.
- REACH bietet eine historische Chance, die Beurteilung toxischer Substanzen und das Verständnis der Wirkmechanismen zu verbessern und innovative Tests zu entwickeln.
- Voraussetzungen für den Erfolg von REACH sind:
 - I. die Garantie, daß innovative Tests erst nach guter Validierung als Ersatz für etablierte Techniken zugelassen werden,
 - II. ein transparentes Datenmanagement,
 - III. ein wissenschaftliches Begleitprogramm

(1) SRU (Der Rat von Sachverständigen für Umweltfragen), Die Registrierung von Chemikalien unter dem REACH-Regime – Prioritätensetzung und Untersuchungstiefe, 2005 (2) B. Simon-Hettich, T. Steger-Hartmann, H. Foth, R. Kahl, P.-J. Kramer, W. Lilienblum, D. Schrenk, T. Schulz, H. Schweinfurth Stellungnahme der Beratungskommission der Gesellschaft für Toxikologie zum Einsatz von Computersystemen zur Vorhersage und Beurteilung toxischer Effekte von chemischen Stoffen. Homepage der Gesellschaft für Toxikologie: <http://www.toxikologie.de/>, 2005.